

081894733
PCT/IB 96/01461
24.12.96

Mod. C.E. - 1-4-7

MINISTERO DELL'INDUSTRIA, DEL COMMERCIO E DELL'ARTIGIANATO
DIREZIONE GENERALE DELLA PRODUZIONE INDUSTRIALE
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI



REC'D 30 DEC 1996
WIPO PCT

Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per

No. 111195-A-002777

PRIORITY DOCUMENT

*Si dichiara che l'unità copia è conforme ai documenti originali
depositati con la domanda di brevetto sopraspecificata, i cui dati
risultano dall'accluso processo verbale di deposito*

18 DIC 1996

Roma, il



IL DIRETTORE DELLA DIVISIONE

[Signature] **Carlo Giorgio Bocca**

[Signature] **Carlo Giorgi**

AL MINISTERO DELL'INDUSTRIA DEL COMMERCIO E DELL'ARTIGIANATO

MODULO A

UFFICIO CENTRALE BREVETTI - ROMA

DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE, DEPOSITO RISERVE, ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO

A. RICHIENDENTE (1)

1) Denominazione DOMPE' SpA

Residenza L'AQUILA

codice 0124190065

2) Denominazione

Residenza

codice

B. RAPPRESENTANTE DEL RICHIENDENTE PRESSO L'U.C.B.

cognome nome BENEDUCE GIANNA

cod. fiscale

denominazione studio di appartenenza

via POGGIBONSI

n. 7

città MILANO

cap 20146

(prov) MI

C. DOMICILIO ELETTIVO DESTINATARIO

via

n. 7

città

cap

(prov)

D. TITOLO

classe proposta (sez/cis/ci)

gruppo/sottogruppo

Composizioni farmaceutiche parenterali contenenti sali di alchilammonio di acidi 2-arylpropionici

E. ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO: SI NO

SE Istanza: DATA

N° PROTOCOLLO

F. INVENTORI DESIGNATI

cognome nome

1) GENTILE MARCO

cognome nome

2) CLAVENNA GAETANO

2) BOLTRI LUIGI

cognome nome

3) 4)

G. PRIORITY

nazione o organizzazione

cod. di diritti

numero di domanda

data di deposito

allegato

SR

SCIOLGIMENTO RISERVE

Data N° Protocollo

H. CENTRO ABILITATO DI RACCOLTA COLTURE DI MICRORGANISMI, denominazione

I. ANNOTAZIONI SPECIALI



J. DOCUMENTAZIONE ALLEGATA

4.55.

1

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

13) *Invia a: Brevetti e Industriali - Ufficio di deposito - Via XX settembre 13 - 00187 ROMA*14) *Indirizzo o località di deposito di brevetto di*15) *Compilato il 28/12/1995 P.P. FIRMA DEL RICHIENDENTE (1)*

NO

DOMPE' SpA

Scarsa Beneduce

SI

16) *Il presente atto di richiesta copia autentica di*17) *Ufficio di deposito: Milano MI 95/A 002777 ventotto*18) *Indirizzo o località di deposito: novantacinque*19) *Indirizzo o località di deposito: 00*20) *Indirizzo o località di deposito: 15 dicembre*21) *Indirizzo o località di deposito: 00*22) *Indirizzo o località di deposito: 00*23) *Indirizzo o località di deposito: 00*24) *Indirizzo o località di deposito: 00*25) *Indirizzo o località di deposito: 00*26) *Indirizzo o località di deposito: 00*27) *Indirizzo o località di deposito: 00*28) *Indirizzo o località di deposito: 00*29) *Indirizzo o località di deposito: 00*30) *Indirizzo o località di deposito: 00*31) *Indirizzo o località di deposito: 00*32) *Indirizzo o località di deposito: 00*33) *Indirizzo o località di deposito: 00*34) *Indirizzo o località di deposito: 00*35) *Indirizzo o località di deposito: 00*36) *Indirizzo o località di deposito: 00*37) *Indirizzo o località di deposito: 00*38) *Indirizzo o località di deposito: 00*39) *Indirizzo o località di deposito: 00*40) *Indirizzo o località di deposito: 00*41) *Indirizzo o località di deposito: 00*42) *Indirizzo o località di deposito: 00*43) *Indirizzo o località di deposito: 00*44) *Indirizzo o località di deposito: 00*45) *Indirizzo o località di deposito: 00*46) *Indirizzo o località di deposito: 00*47) *Indirizzo o località di deposito: 00*48) *Indirizzo o località di deposito: 00*49) *Indirizzo o località di deposito: 00*50) *Indirizzo o località di deposito: 00*51) *Indirizzo o località di deposito: 00*52) *Indirizzo o località di deposito: 00*53) *Indirizzo o località di deposito: 00*54) *Indirizzo o località di deposito: 00*55) *Indirizzo o località di deposito: 00*56) *Indirizzo o località di deposito: 00*57) *Indirizzo o località di deposito: 00*58) *Indirizzo o località di deposito: 00*59) *Indirizzo o località di deposito: 00*60) *Indirizzo o località di deposito: 00*61) *Indirizzo o località di deposito: 00*62) *Indirizzo o località di deposito: 00*63) *Indirizzo o località di deposito: 00*64) *Indirizzo o località di deposito: 00*65) *Indirizzo o località di deposito: 00*66) *Indirizzo o località di deposito: 00*67) *Indirizzo o località di deposito: 00*68) *Indirizzo o località di deposito: 00*69) *Indirizzo o località di deposito: 00*70) *Indirizzo o località di deposito: 00*71) *Indirizzo o località di deposito: 00*72) *Indirizzo o località di deposito: 00*73) *Indirizzo o località di deposito: 00*74) *Indirizzo o località di deposito: 00*75) *Indirizzo o località di deposito: 00*76) *Indirizzo o località di deposito: 00*77) *Indirizzo o località di deposito: 00*78) *Indirizzo o località di deposito: 00*79) *Indirizzo o località di deposito: 00*80) *Indirizzo o località di deposito: 00*81) *Indirizzo o località di deposito: 00*82) *Indirizzo o località di deposito: 00*83) *Indirizzo o località di deposito: 00*84) *Indir*

RIASSUNTO INVENZIONE CON DISEGNO PRINCIPALE, DESCRIZIONE E RIVENDICAZIONE

NUMERO DOMANDA MI 95/A 002777

REG. B

NUMERO BREVETTO

DATA DI DEPOSITO 28/12/1995

DATA DI RILASCO 1/1/1

D. TITOLO

Composizioni farmaceutiche parenterali contenenti sali di alchilammonio di acidi 2-arylpropionici

I. RIASSUNTO

Vengono descritte composizioni farmaceutiche ad attività antiinfiammatoria adatte alla somministrazione parenterale le quali contengono, quale principio attivo, sali di alchilammonio di acidi 2-arylpropionici.

II. DISEGNO



af

Descrizione dell'invenzione industriale avente per
titolo: "Composizioni farmaceutiche parenterali
contenenti sali di alchilammonio di acidi 2-
arilpropionici."
a nome: DOMPE' SpA

28 DIC 1995

MI 95 A 2777

L'oggetto della presente invenzione è costituito da
composizioni farmaceutiche somministrabili per via
parenterale contenenti sali di alchilammonio di acidi
2-arilpropionici.

In particolare, benchè le composizioni farmaceutiche
parenterali dell'invenzione siano adatte ad essere
realizzate con qualsiasi acido 2-arilpropionico ad
attività antiinfiammatoria, esse preferibilmente
contengono, quale acido 2-arilpropionico, ketoprofene o
acido 3-benzoil- α -metilbenzeneacetico, ibuprofene o
acido 2-(4-isobutilfenil)propionico, naproxene o acido
(S)-6-metossi- α -metil-2-naftalenacetico ed acido
tiaprofenico o 5-benzoil- α -metil-2-tiofeneacetico, il
ketoprofene essendo l'acido 2-arilpropionico
particolarmenete preferito.

Uno dei vantaggi rappresentati dalle composizioni
farmaceutiche dell'invenzione è quello di permettere la
sommministrazione della sostanza antiinfiammatoria non
steroida per una via di somministrazione, la

parenterale, che non presenta gli effetti collaterali presentati dalle forme farmaceutiche somministrabili per via topica quali, ad esempio, creme, lozioni, geli o pomate che, causa il loro facile impiego, sono largamente utilizzati. E' infatti noto dalla letteratura che la somministrazione per via topica di farmaci antiinfiammatori non steroidali può, in maniera più o meno seria, provocare danni alla pelle del paziente a causa della fotolabilità del farmaco che subisce, in presenza della luce, un processo di degradazione i cui prodotti interferiscono negativamente a livello della membrana cellulare tramite la formazione di radicali liberi.

Le composizioni farmaceutiche dell'invenzione rappresentano inoltre un notevole miglioramento per quanto concerne la stabilità rispetto alle precedenti composizioni del commercio contenenti i medesimi farmaci antiinfiammatori.

Un ulteriore aspetto decisamente vantaggioso di dette composizioni farmaceutiche è che la loro somministrazione causa al paziente un fastidio sopportabilissimo rispetto al dolore, talvolta intenso, causato dalle composizioni per uso parenterale del commercio contenenti i medesimi farmaci antiinfiammatori.

In particolare per quanto riguarda il ketoprofene, la relativa esiguità di effetti collaterali e la riconosciuta efficacia nel trattamento sintomatico dell'artrite reumatoide, nell'osteoartrite, nella spondilite anchilosante, di manifestazioni dolorose acute articolari e periarticolari dell'apparato muscoloscheletrico, della gotta e della dismenorrea, nel trattamento del dolore e dell'infiammazione che accompagnano o seguono interventi di chirurgia ortopedica, hanno fatto di tale farmaco uno dei principi attivi per via orale di più largo impiego fra i farmaci antiinfiammatori non-steroidi di corrente uso terapeutico.

L'effetto analgesico ed antiinfiammatorio del ketoprofene è stato, in larga misura, correlato alla sua capacità, o più specificatamente, alla capacità del suo S-enantiomero, di inibire la sintesi delle prostaglandine. Più recentemente è stata riconosciuta all'enantiomero R, che nei soggetti umani non subisce un'apprezzabile conversione metabolica nell'antipode S, un'attività analgesica propria, mediata da meccanismi d'azione che, anche se non interamente compresi, sembrano essere del tutto indipendenti dal blocco della sintesi delle prostaglandine.

Formulazioni farmaceutiche per uso parenterale

contenenti quale principio attivo ketoprofene e/o i suoi enantiomeri sono ritenute particolarmente utili nel trattamento di esacerbazioni acute di manifestazioni dolorose e come coadiuvante nella terapia sintomatica del dolore in soggetti affetti da tumore in fase terminale, sia in trattamenti terapeutici singoli che in associazione a miorilassanti, antidolorifici ed analgesici centrali.

Gli acidi 2-arylpropionici ad attività antiinfiammatoria della presente invenzione sono costituiti da acidi carbossilici altamente lipofili e come tali scarsamente solubili in acqua. Ciò nondimeno, possono essere preparate soluzioni di detti acidi dopo salificazione in veicoli acquosi contenenti un eccesso di un idrato, di un bicarbonato e/o di un carbonato alcalino od alcalino terroso come, ad esempio, idrato sodico, bicarbonato sodico, di un α -aminoacido preferibilmente basico o di una idrossialchilamina eventualmente in presenza di conservanti ed eccipienti e/o di disperdenti.

Dette soluzioni degli acidi 2-arylpropionici presentano una graduale instabilità facilmente evidenziabile da un progressivo ingiallimento, talvolta seguito da intorbidamento e da separazione di floculi, fenomeni che si accentuano dopo prolungate esposizioni della soluzione alla luce. Per superare dette difficoltà si è



fatto ricorso a formulazioni farmaceutiche liofilizzate dalle quali la soluzione da iniettare viene ricostituita giusto al momento dell'uso mediante solubilizzazione nel solvente adatto. Queste soluzioni contengono inoltre quantità variabili di sostanze conservanti fra le quali sono prevalentemente utilizzati il p-idrossibenzoato di metile e di propile, e materiali di supporto in eccesso quale, ad esempio, glicina, per assicurare il volume e la compattezza del liofilizzato stesso. L'uso, accanto ai principi attivi, di un eccesso ponderale di materiale di supporto comporta che le soluzioni costituite presentino valori del pH che variano da 6,5 a 7,3 e risultino decisamente ipertoniche. Si misurano infatti valori di osmolarità compresi in un intervallo da 650 a 1150 mOsm/kg, poco compatibili con l'isotonica dei fluidi biologici che presentano oscillazioni fra 275 e 295 mOsm/kg. Ne consegue che la somministrazione di siffatte soluzioni causa dolore al paziente e si possono altresì verificare travasi superficiali di liquidi. La presenza degli eccipienti in quantità rimarchevole e delle sostanze conservanti nella soluzione possono inoltre essere causa di rischi derivanti dalla suscettibilità individuale del paziente a dette sostanze.

E' noto che, nel mercato Inglese, sono state da tempo introdotte formulazioni per l'uso estemporaneo

consistenti in una soluzione di ketoprofene in un mezzo prevalentemente acquoso contenente un eccesso di l-arginina, alcool benzilico ed acido citrico; dette soluzioni, che presentano un pH globale di circa 6,7 sono fornite in contenitori di vetro scuro per un migliore controllo della loro stabilità.

Le composizioni farmaceutiche adatte all'uso parenterale, oggetto della presente invenzione, sono costituite da soluzioni in acqua di sali di alchilammonio di acidi 2-arylpropionici scelti nel gruppo formato da ketoprofene, ibuprofene, naproxene ed acido tiaprofenico, sia in forma racemica che in forma enantiomerica, che presentano valori di osmolarità compresi nell'intervallo di 270-310 mOsm/kg, e valori di pH compresi nell'intervallo 7,0-7,5.

Quali basi alchilammoniche sono utilizzate basi comprendenti radicali alchilici eventualmente sostituiti con radicali idrossilici: nel caso la base alchilammonica esista in forma racemica o enantiomerica i sali potranno comprendere l'una o l'altra di dette forme. Basi particolarmente preferite sono α -aminoacidi quali la lisina e particolarmente preferito è il sale formato con le forme di detti aminoacidi aventi la configurazione naturale. Un'altra base preferita è la dropropizina o 3-(4-fenil-1-piperazinil)-1,2-

propandiolo. L'acido salificante è preferibilmente impiegato nella sua forma racemica benchè siano compresi nell'ambito dell'invenzione anche i sali formati dai suoi enantiomeri separati.

Sali particolarmente preferiti sono quelli di (R,S)-ketoprofene con d,l-lisina e con l-lisina descritti rispettivamente in US 4279926 (21.07.81) e BE 882889 14.05.80). Altri sali, quali ad esempio i sali di R- o di S-ketoprofene con i singoli stereoisomeri di lisina, e dropropizina, sono anch'essi noti e sono stati descritti in WO 94/20449 (15.09.94).

Secondo il procedimento dell'invenzione, le composizioni farmaceutiche adatte all'uso parenterale contenenti sali di un acido 2-arylpropionico scelto nel gruppo formato da ketoprofene, ibuprofene, naproxene ed acido tiaprofenico con basi alchilammoniche vengono preparate solubilizzando in atmosfera di gas inerte ed al riparo della luce, in una soluzione acquosa, a pH compreso fra 7,0 e 7,5 il sale di alchilammonio dell'acido 2-arylpropionico prescelto.

L'utilizzazione di un gas inerte durante la preparazione delle soluzioni e la loro successiva conservazione consente di pervenire ad un grado di stabilità tale da evitare il ricorso all'uso di conservanti e di cosolventi quali, ad esempio, alcooli o glicoli per

xt

prevenire il progressivo ingiallimento delle soluzioni.

Gas inerti particolarmente preferiti sono quelli che sono chimicamente inerti con solvente e soluti e sono compatibili con l'uso farmaceutico previsto : essi sono, ad esempio, azoto ed i gas rari elio ed argon e loro miscele.

Quando le soluzioni sono conservate in adeguati contenitori di vetro scuro, risulta anche esclusa quella formazione di sedimenti e di intorbidamenti che altrimenti si osserverebbe dopo esposizione a fonti luminose. Si è inoltre osservato che l'aggiustamento del pH della soluzione iniettabile fra 7,0 e 7,5 consente di realizzare, non solo un utile incremento di osmolarità verso quel grado di iperosmosi che meglio di una lieve ipoosmosi si adatta ad un buona tollerabilità dell'iniettabile, ma anche un ulteriore incremento nella stabilità della soluzione all'insurimento ed all'intorbidamento sia nei saggi di stabilità accelerata termica che di esposizione alla luce. Per l'aggiustamento del pH e quindi della osmolarità della soluzione dei sali dell'acido 2-arylpropionico sono utilizzate miscele di C₃-C₅ idrossi-acidi bi-e tricarbossilici e di loro sali alcalini ed alcalino-terrosi scelti nel gruppo formato dagli acidi tartronico, malico, tartarico e citrico. Particolarmente preferito è



l'uso di acido citrico in combinazione con idrato e/o citrato di sodio.

I contenitori di vetro scuro sono preferibilmente fiale in boro silicato rese opache alle radiazioni luminose di lunghezza d'onda da 290 a 450 nm.

Di seguito vengono forniti alcuni esempi non limitativi di realizzazione dell'invenzione.

Esempio 1

Operando al riparo della luce, in una atmosfera e sotto gorgogliamento di azoto, 37,5 g (c.a. 0,195M) di acido citrico e 22,5 g (0,5625M) di idrato di sodio sono disciolti in 12 l di acqua sterile per preparazioni iniettabili, previamente disaerata. Alla soluzione così ottenuta si aggiungono gradualmente e sotto agitazione 1,2 kg (3M) di (R,S) - ketoprofene sale di d,l-lisina controllando il pH della soluzione ed eventualmente correggendolo a valori compresi fra 7,0 e 7,5 con aggiunte di idrossido sodico.

Dopo totale dissoluzione del sale, si porta il volume della soluzione a 15 l con acqua sterile per preparazioni iniettabili, previamente disaerata, e si continua l'agitazione per altri 15 minuti per assicurare la totale omogeneità della soluzione. Sulla soluzione si lascia gorgogliare azoto per 15 minuti. Operando sempre sotto pressione ed in atmosfera di azoto, la soluzione

RIVENDICAZIONI

1. Composizione farmaceutica ad attività antiinfiammatoria ed analgesica, caratterizzata dal fatto che essa contiene un sale di alchilammonio di un acido 2-arylpropionico scelto nel gruppo formato da ketoprofene, ibuprofene, naproxene, acido tiaprofenico, sia in forma racemica che in forma enantiomerica, in una soluzione acquosa avente una osmolarità compresa tra 270 e 310 mOsm\kg ed un pH compreso nell'intervallo tra 7,0 e 7,5 essendo detta soluzione priva di sostanze conservanti e di sostanze di supporto ed essendo preparata e conservata in ambiente di gas inerte.

2. Composizione farmaceutica secondo la rivendicazione 1, caratterizzata dal fatto che il gas inerte è azoto.

3. Composizione farmaceutica secondo la rivendicazione 1, caratterizzata dal fatto che il sale di alchilammonio dell'acido 2-arylpropionico è il sale di d,l-lisina di (R,S)-ketoprofene ed il gas inerte è azoto.

4. Composizione farmaceutica secondo la rivendicazione 1, caratterizzata dal fatto che il sale di alchilammonio dell'acido 2-arylpropionico è il sale di l-lisina di (R,S)-ketoprofene.

5. Composizione farmaceutica secondo la rivendicazione 1, caratterizzata dal fatto che il sale di alchilammonio dell'acido 2-arylpropionico è il sale di l-lisina di R-

viene filtrata attraverso cartucce da 0,22 micron, raccolta in adatti contenitori schermati ed idoneamente protetti dall'esposizione a radiazioni luminose dell'UV e quindi immessa nella macchina infialatrice per la ripartizione in ampolle di vetro da 2 ml, che vengono sigillate in ambiente di azoto.

Dopo sterilizzazione, le singole fiale sono poste in contenitori che possono essere predisposti con alloggiamenti per una o più fiale. Se desiderato, i singoli alloggiamenti possono essere protetti singolarmente da pellicole che li rendono opachi alla trasmissione della luce.

Esempio 2

Si opera in maniera analoga a quanto descritto nell'Esempio che precede sostituendo al sale di d,l-lisina di (R,S)-ketoprofene il sale di d,l-lisina di (R,S)-naproxene che viene preparato a partire da 0,2M di d,l-lisina solubilizzate in 700 ml di acqua cui si aggiungono, riscaldando all'ebollizione, 0,202M di (R,S)-naproxene finemente suddiviso. Dalla miscela di reazione il sale si separa allontanando per distillazione l'acqua.

ketoprofene.

6. Composizione farmaceutica secondo la rivendicazione 1, caratterizzata dal fatto che il sale di alchilammonio dell'acido 2-arylpropionico è il sale di l-dropropizina di R-ketoprofene.

7. Composizione farmaceutica secondo la rivendicazione 1, caratterizzata dal fatto che il sale di alchilammonio dell'acido 2-arylpropionico è il sale di trometamina di S-ketoprofene.

8. Composizione farmaceutica secondo la rivendicazione 1, caratterizzata dal fatto che il sale di alchilammonio dell'acido 2-arylpropionico è il sale di trometamina di R-ketoprofene.

9. Composizione farmaceutica secondo la rivendicazione 1, caratterizzata dal fatto che il sale di alchilammonio dell'acido 2-arylpropionico è il sale di l-lisina di S-ketoprofene.

Il Mandatario

Gianna Beneduce

(Dr.Gianna Beneduce n°iscriz.Albo 159)

Milano, 28 Dicembre 1995

